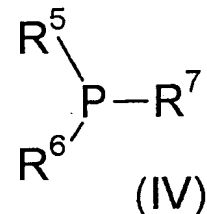
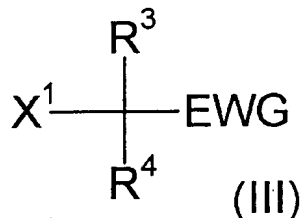
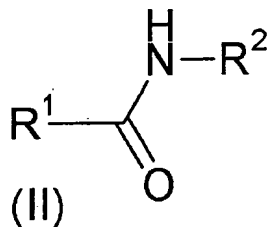
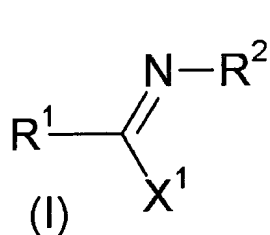


(8)

L1 ANSWER 1 OF 1 WPINDEX COPYRIGHT 2006 THE THOMSON CORP on STN  
 AN 2004-195254 [19] WPINDEX  
 DNN N2004-154638 DNC C2004-078085  
 TI Manufacture of imidoyl halide, useful as synthetic intermediate of  
 amidine, involves converting amide into imidoyl halide, in presence of  
 phosphine compound and compound having electron withdrawing group.  
 DC E13 G06 P83  
 PA (FUJF) FUJI PHOTO FILM CO LTD  
 CYC 1  
 PI JP 2003321431 A 20031111 (200419)\* 11 C07C249-02 <--  
 ADT JP 2003321431 A JP 2002-132663 20020508  
 PRAI JP 2002-132663 20020508  
 IC ICM C07C249-02  
 ICS C07C251-08; C07C251-16; C07C315-04; C07C317-32; C07C319-20;  
 C07C323-33; C07D209-08; C07D265-36; G03C001-498  
 ICA C07B061-00



AB JP2003321431 A UPAB: 20040318  
 NOVELTY - An amide (II) is converted to imidoyl halide (I), in the  
 presence of a phosphine compound (IV) and a compound (III) having an  
 electron withdrawing group.

DETAILED DESCRIPTION - An amide of formula (II) is converted to  
 imidoyl halide of formula (I), in the presence of a phosphine compound of  
 formula (IV) and a compound of formula (III) having an electron  
 withdrawing group.

R1 = substituent coupled with carbon atom;

R2 = alkyl, aryl or H;

X1 = halogen atom;

R3-R7 = H or substituent; and

EWG = electron withdrawing group.

X1, R3, R4 and EWG are not chlorine atoms simultaneously. R1-R4 may  
 combine with each other to form a ring.

USE - An imidoyl halide having a trifluoromethyl, difluoromethyl or  
 carbamoyl group is useful as synthetic intermediate of amidine and  
 nitrogen-containing heterocyclic ring compounds.

ADVANTAGE - The method enables efficient and safe manufacture of  
 imidoyl halide, without using toxic carbon tetrachloride.

Dwg.0/0

FS CPI GMPI

FA AB; GI; DCN

MC CPI: E06-E02; E06-H; E07-D09C; E07-H01; E10-A20A; E11-F08; G06-H

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-321431

(P 2 0 0 3 - 3 2 1 4 3 1 A)

(43) 公開日 平成15年11月11日 (2003.11.11)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード (参考)
C07C249/02		C07C249/02	2H123
251/08		251/08	4C056
251/16		251/16	4C204
315/04		315/04	4H006
317/32		317/32	4H039

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全11頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-132663 (P 2002-132663)

(22) 出願日 平成14年5月8日 (2002.5.8)

(71) 出願人 000005201

富士写真フイルム株式会社

神奈川県南足柄市中沼210番地

(72) 発明者 京田 浩和

神奈川県南足柄市中沼210番地 富士写真  
フイルム株式会社内

(74) 代理人 110000109

特許業務法人特許事務所サイクス

最終頁に続く

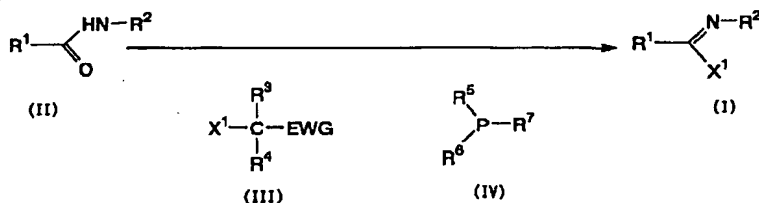
(54) 【発明の名称】 イミドイルハライド類の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 アミド類から効率よくイミドイルハライド類を製造する方法を提供すること。

【解決手段】 下式で表される工程を含むイミドイルハライド類の製造方法。

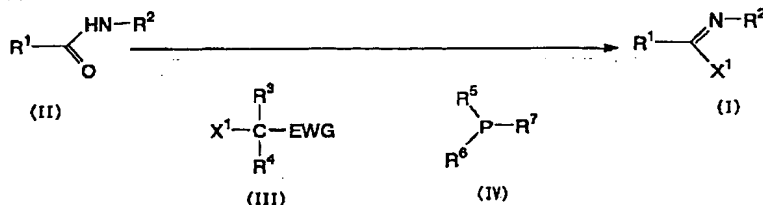
【化1】

(R<sup>1</sup> は置換基、R<sup>2</sup> はアルキル基、アリール基または水素原子、X<sup>1</sup> はハロゲン原子、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> は水素原子または置換基、EWGは電子求引性基、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>は水素原子または置換基を表す。)

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式 (I) で表される化合物の製造方法であって、下記式 (II) で表される化合物を、下記式 (III) で表される化合物および下記式 (IV) で表され



(式中、 $\text{R}^1$  は炭素原子で結合する置換基を表し、 $\text{R}^1$  はアルキル基、アリール基または水素原子を表す。 $\text{X}^1$  はハロゲン原子を表し、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  はそれぞれ独立に水素原子または置換基を表し、EWGは電子求引性基を表す。 $\text{X}^1$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、EWGのすべてが同時に塩素原子であることはない。 $\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ と $\text{R}^4$ は互いに結合して環を形成していてもよい。 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ はそれぞれ独立に水素原子または置換基を表す。)

【請求項2】 式 (III) で表される化合物において、 $\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  がそれぞれ独立にハロゲン原子を表す (ただし、 $\text{X}^1$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、EWGのすべてが同時に塩素原子であることはない) ことを特徴とする請求項1に記載の製造方法。

【請求項3】 式 (III) で表される化合物において、 $\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  がそれぞれ独立にハロゲン原子を表し、EWGがハロゲン原子以外の電子求引性基を表すことを特徴とする請求項1に記載の製造方法。

【請求項4】 式 (III) で表される化合物において、 $\text{X}^1$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  がいずれも塩素原子、あるいはいずれも臭素原子を表し、EWGがアルキルオキシカルボニル基またはアリールオキシカルボニル基を表すことを特徴とする請求項1に記載の製造方法。

【請求項5】 式 (I) および (II) で表される化合物において、 $\text{R}^1$  が炭素原子で結合する電子求引性基を表すことを特徴とする請求項1～4のいずれか1項に記載の製造方法。

【請求項6】 式 (I) および (II) で表される化合物において、 $\text{R}^1$  がトリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基またはカルバモイル基を表すことを特徴とする請求項1～4のいずれか1項に記載の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、式 (I) で表される化合物 (本明細書中では「イミドイルハライド類」ということがある) の製造方法に関するものである。より詳細にはイミドイルハライド類を、対応するアミド類を原料として、含ハロゲン化合物およびホスフィン類を試薬として用いて製造する方法に関するものである。

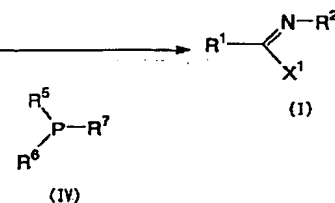
## 【0002】

【従来の技術】 イミドイルクロライド類をはじめとする

2

る化合物を用いて、式 (I) で表される化合物に変換する工程を含むことを特徴とする製造方法。

## 【化1】



イミドイルハライド類は、アミジン類や含窒素ヘテロ環化合物をはじめとするさまざまな化合物に変換することができ、合成中間体として価値が高い。イミドイルクロライド類からアミジン類を経て合成される化合物の例としてはイミダゾリノン類などの含窒素ヘテロ環化合物が挙げられる。この含窒素ヘテロ環化合物はさまざまな用途を有しているが、例えば写真分野では特開平11-133546号公報等に記載されているように、熱現像画像記録材料等に用いられ、Dmaxや感度の向上、硬調性の付与、カブリの抑制、保存性向上などに有用である。

【0003】 イミドイルハライド類の合成法に関しては、これまでにいくつかの方法が知られている。代表的な合成法としては、アミド類をオキシ塩化リンや五塩化リンなどのクロロ化試薬によりイミドイルクロライド類へと変換する方法が挙げられる。

【0004】 しかしこの合成法においては、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、カルバモイル基などの強い電子求引性基を有するアミド類に対しては、反応が極めて遅く (あるいは全く進行せず)、イミドイルクロライド類を効率よく合成することができないという欠点があった。

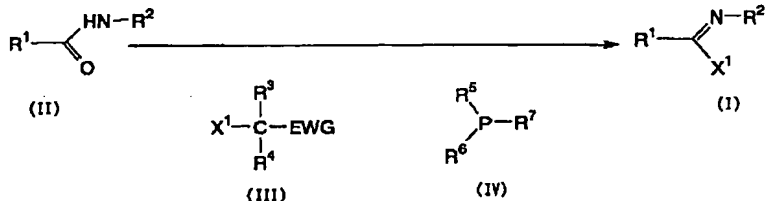
【0005】 一方強い電子求引性基を有するイミドイルハライド類の合成例としてはJ. Org. Chem. 1993, 58, 32 に記載の方法が知られている。この報文には、トリフルオロメチル基を有するイミドイルクロライド類を収率よく合成する方法が記載されているが、試薬として毒性が強く、かつ環境上問題のある (オゾン層破壊の懸念) 四塩化炭素を大量に使用しているという問題点を有している。従って四塩化炭素に代わる試薬が求められていた。このようにイミドイルハライド類の製造方法には、改良の余地が残されている。

## 【0006】

【発明が解決しようとする課題】 これらの従来技術の問題点を考慮して、本発明はアミド類から効率よくイミドイルハライド類を製造する方法を提供することを課題とした。特に、電子求引性基を有するイミドイルハライド類を毒性および環境有害性を有する四塩化炭素を用いず、安全かつ効率よく製造する方法を提供することを課題とした。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者は鋭意検討を重ねた結果、式 (I) で表されるイミドイルハライド類を、式 (II) で表されるアミド類を原料として、四塩化炭素以外の含ハロゲン化合物およびホスフィン類を試薬として、安全かつ高効率で製造できる方法を見出し、以下の本発明に到達した。



(式中、R<sup>1</sup> は炭素原子で結合する置換基を表し、R<sup>2</sup> はアルキル基、アリール基または水素原子を表す。X<sup>1</sup> はハロゲン原子を表し、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> はそれぞれ独立に水素原子または置換基を表し、EWG は電子求引性基を表す。X<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、EWG のすべてが同時に塩素原子であることはない。R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> は互いに結合して環を形成していてもよい。R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> はそれぞれ独立に水素原子または置換基を表す。)

【0009】【2】 式 (III) で表される化合物において、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> がそれぞれ独立にハロゲン原子を表す (ただし、X<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、EWG のすべてが同時に塩素原子であることはない) ことを特徴とする上記

【1】に記載の製造方法。

【0010】【3】 式 (III) で表される化合物において、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> がそれぞれ独立にハロゲン原子を表し、EWG がハロゲン原子以外の電子求引性基を表すことを特徴とする上記【1】に記載の製造方法。

【0011】【4】 式 (III) で表される化合物において、X<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> がいずれも塩素原子、あるいはいずれも臭素原子を表し、EWG がアルキルオキシカルボニル基またはアリールオキシカルボニル基を表すことを特徴とする上記【1】に記載の製造方法。

【0012】【5】 式 (I) および (II) で表される化合物において、R<sup>1</sup> が炭素原子で結合する電子求引性基を表すことを特徴とする上記【1】～【4】のいずれか1項に記載の製造方法。

【0013】【6】 式 (I) および (II) で表される化合物において、R<sup>1</sup> がトリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基またはカルバモイル基を表すことを特徴とする上記【1】～【4】のいずれか1項に記載の製造方法。

## 【0014】

【発明の実施の形態】以下において、本発明の製造方法について詳細に説明する。なお、本明細書において「～」はその前後に記載される数値を最小値および最大値として含む範囲を意味する。

【0015】まず、本発明の製造方法において製造する

【0008】【1】 下記式 (I) で表される化合物の製造方法であって、下記式 (II) で表される化合物を、下記式 (III) で表される化合物および下記式 (IV) で表される化合物を用いて、式 (I) で表される化合物に変換する工程を含むことを特徴とする製造方法。

## 【化2】

式 (I) で表される化合物について詳しく述べる。式 (I) において、R<sup>1</sup> は炭素原子で結合する置換基を表す。置換基の例としては、アルキル基 (シクロアルキル基を含む)、アルケニル基 (シクロアルケニル基を含む)、アルキニル基、アリール基、ヘテロ環基、シアノ基、カルボキシ基、ホルミル基、アシル基、アリールオキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基などが挙げられる。

【0016】R<sup>1</sup> で表される置換基は、炭素原子で結合する「電子求引性基」であることが好ましい。本明細書において「電子求引性基」とは、Chem. Rev. 1991, 91, 165 などの記述において、ハメットの置換基定数 σ<sub>p</sub> 値が正の値をとる置換基と定義する。

【0017】R<sup>1</sup> の好ましい具体例としては、カルバモイル基、アシル基、ホルミル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、電子求引性基で置換されたアルキル基およびアリール基などが挙げられる。R<sup>1</sup> として特に好ましい基は、フッ素原子を有するアルキル基、カルバモイル基、電子求引性基で置換されたフェニル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基であり、特に好ましくは、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基およびカルバモイル基である。

【0018】式 (I) において、R<sup>2</sup> はアルキル基、アリール基または水素原子を表す。R<sup>2</sup> で表される置換基として好ましくは、アルキル基またはアリール基であり、より好ましくは炭素数 6～30 のアリール基である。

【0019】R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> で表される上記の置換基の中で、水素原子を有するものはこれを取り去りさらに置換されていてもよい。この場合のさらなる置換基の具体例としては、ハロゲン原子 (フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子)、アルキル基 (直鎖、分岐、環状のアルキル基で、ビシクロアルキル基を含む)、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロ環基 (置換する位置は問わない)、アシル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、ヘテロ環オ

キシカルボニル基、カルバモイル基、N-ヒドロキシカルバモイル基、N-アシルカルバモイル基、N-スルホニルカルバモイル基、N-カルバモイルカルバモイル基、チオカルバモイル基、N-スルファモイルカルバモイル基、カルバゾイル基、カルボキシ基またはその塩、オキサリル基、オキサモイル基、シアノ基、カルボンイミドイル基、ホルミル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基（エチレンオキシ基もしくはプロピレンオキシ基単位を繰り返し含む基を含む）、アリールオキシ基、ヘテロ環オキシ基、アシルオキシ基、（アルコキシもしくはアリールオキシ）カルボニルオキシ基、カルバモイルオキシ基、スルホニルオキシ基、（アルキル、アリール、またはヘテロ環）アミノ基、アシルアミノ基、スルホンアミド基、ウレイド基、チオウレイド基、イミド基、（アルコキシもしくはアリールオキシ）カルボニルアミノ基、スルファモイルアミノ基、セミカルバジド基、チオセミカルバジド基、アンモニオ基、オキサモイルアミノ基、N-（アルキルもしくはアリール）スルホニルウレイド基、N-アシルウレイド基、N-アシルスルファモイルアミノ基、ヒドロキシアミノ基、ニトロ基、4級化された窒素原子を含むヘテロ環基（例えばピリジニオ基、イミダゾリオ基、キノリニオ基、イソキノリニオ基）、イソシアノ基、イミノ基、メルカプト基、（アルキル、アリール、またはヘテロ環）チオ基、（アルキル、アリール、またはヘテロ環）ジチオ基、（アルキルまたはアリール）スルホニル基、（アルキルまたはアリール）スルフィニル基、スルホ基またはその塩、スルファモイル基、N-アシルスルファモイル基、N-スルホニルスルファモイル基またはその塩、ホスフィノ基、ホスフィニル基、ホスフィニルオキシ基、ホスフィニルアミノ基、シリル基等が挙げられる。なおここで塩とは、アルカリ金属、アルカリ土類金属、重金属などの陽イオンや、ア

ンモニウムイオン、ホスホニウムイオンなどの有機の陽イオンを意味する。

【0020】これらの置換基の総炭素数は、0～40であることが好ましく、0～30であることがより好ましい。これらの置換基は、これらの置換基でさらに置換されていてもよい。

【0021】R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は互いに結合して環を形成していてもよい。ここで、環構造とは炭素、窒素、酸素、硫黄、リン原子からなる、非芳香族の環構造を意味する。環を形成する場合は5～8員環が好ましい。環内の原子はさらに置換基を有していてもよく、その具体例としてはR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>が有していてもよい「さらなる置換基」として挙げた例が同様に挙げられる。

【0022】式（I）で表される化合物において、X<sup>1</sup>はハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）を表す。X<sup>1</sup>として好ましくは塩素原子または臭素原子である。

【0023】式（I）で表される化合物には、下式に示すように2種の幾何異性体が存在する。E体、Z体およびこれらの混合物は、いずれも式（I）で表される化合物に含まれる。

【0024】

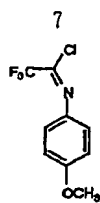
【化3】



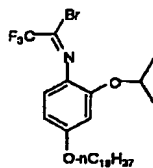
【0025】次に具体例として一般式（I）の好ましい例を挙げるが、本発明により製造することができる化合物はこれらに限定されない。

【0026】

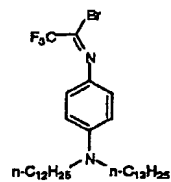
【化4】



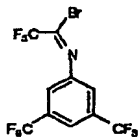
1-1



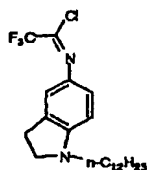
1-2



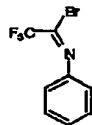
1-3



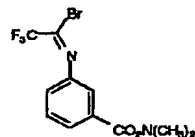
1-4



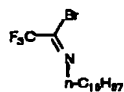
1-5



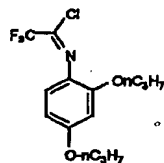
1-6



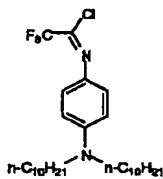
1-7



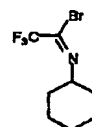
1-8



1-9



1-10

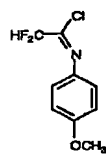


1-11

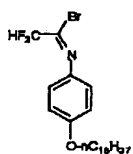
【0027】

【化5】

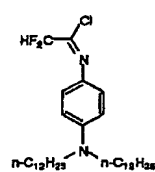
9



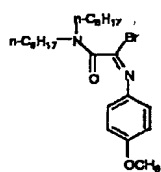
I-12



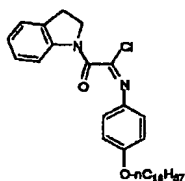
I-13



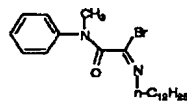
I-14



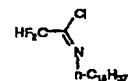
I-15



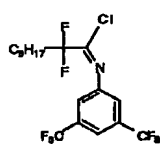
I-16



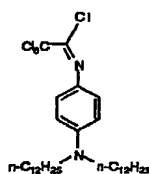
I-17



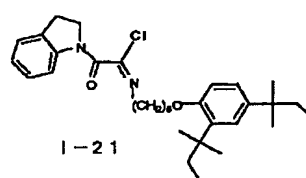
I-18



I-19



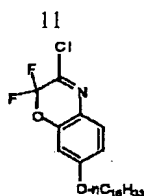
I-20



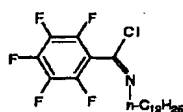
I-21

【0028】

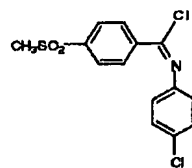
【化6】



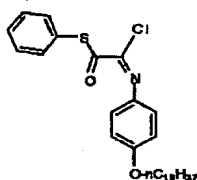
1-22



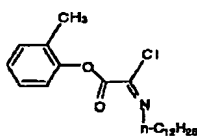
1-23



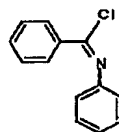
1-24



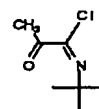
1-25



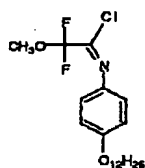
1-26



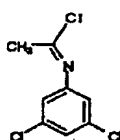
1-27



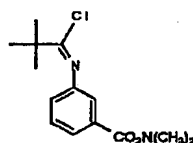
1-28



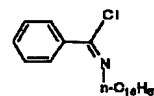
1-29



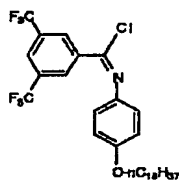
1-30



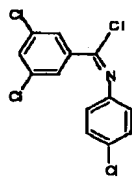
1-31



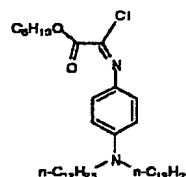
1-32



1-33



1-34



1-35

【0029】本発明の製造方法では、製造目的とする式 (I) で表される化合物と同じ  $R^1$ 、 $R^1$  を有する式 (I) の化合物を原料として用いる。式 (II) で表される化合物が採り得る  $R^1$ 、 $R^2$  は、上記式 (I) の  $R^1$ 、 $R^1$  について説明したものと同一である。また、式 (II) で表される化合物の具体例としては、上記式 (I) で表される化合物の具体例として挙げた化合物と同じ  $R^1$ 、 $R^1$  を有する対応化合物を挙げることができる。

【0030】次に、本発明の製造方法において使用する式 (III) で表される化合物について述べる。式 (III) において、 $X^1$  はハロゲン原子を表し、好ましくは塩素原子または臭素原子を表す。

【0031】 $R^1$  および  $R^1$  はそれぞれ独立に水素原子または置換基を表す。 $R^1$ 、 $R^1$  で表される置換基の具体例としては、 $R^1$ 、 $R^1$  が有してもよいさらなる置換基の例として挙げた置換基が同様に挙げられる。 $R^1$  および  $R^1$  で表される基の好ましい具体例としては、水素原

子、アルキル基、アリール基、ハロゲン原子、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、カルバモイル基、アシル基、シアノ基、スルホ基、ニトロ基などが挙げられる。

【0032】 $R^1$ 、 $R^1$  は電子求引性基であることがより好ましく、具体例としては、ハロゲン原子（好ましくは塩素原子および臭素原子）、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、カルバモイル基、電子求引性基を有するアルキル基またはアリール基などが挙げられる。 $R^1$ 、 $R^1$  は少なくとも一方がハロゲン原子であることがさらに好ましく、ともにハロゲン原子であることが特に好ましい。

【0033】 $R^1$  および  $R^1$  は互いに結合して環を形成していてもよい。ここで環構造とは、炭素、窒素、酸素、硫黄およびリン原子から選択される1以上の原子から構成される非芳香族の環構造を意味する。環を形成する場合は5～8員環が好ましい。環内の原子はさらに置換基



を有していてもよく、その具体例としては $R^1$ 、 $R^1$ が有していてもよい「さらなる置換基」として挙げた例が同様に挙げられる。

【0034】式(III)において、EWGは電子求引性基を表す。この電子求引性基に関しても、 $R^1$ と同様にハメットの置換基定数 $\sigma$ 、値が正の基と定義する。EWGで表される基はハロゲン原子以外の電子求引性基であることが好ましく、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、カルバモイル基、アシル基、ホルミル基、スルホ基もしくはその塩、ニトロ基、シアノ

基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、電子求引性基で置換されたアルキル基およびアリール基などが具体例として挙げられる。より好ましくは、炭素数が1~15のアルコキシカルボニル基およびアリールオキシカルボニル基であり、特に好ましくはメトキシカルボニル基およびエトキシカルボニル基である。

【0035】 $R^1$ 、 $R^1$ 、EWGで表される基が水素原子を有する場合、これらの水素原子の少なくとも1つはさらに置換されていてもよい。この場合の置換基の具体例としては、 $R^1$ および $R^1$ の説明において挙げた例と同様の置換基が挙げられる。

【0036】 $X^1$ 、 $R^1$ 、 $R^1$ 、EWGのすべてが同時に塩素原子であることはない。すなわち式(III)で表される化合物が四塩化炭素であることはない。 $X^1$ 、 $R^1$ 、 $R^1$ 、EWGで表される基の好ましい組み合わせは、 $X^1$ 、 $R^1$ 、 $R^1$ がハロゲン原子を表し、EWGがハロゲン以外の電子求引性基を表す場合である。より好ましくは、 $X^1$ 、 $R^1$ 、 $R^1$ がすべて塩素原子もしくはすべて臭素原子であり、EWGがアルコキシカルボニル基またはアリールオキシカルボニル基である場合(すなわち、C

【0037】次に、本発明の製造方法において使用する式(IV)の化合物について説明する。式(IV)において、 $R^1$ 、 $R^1$ 、 $R^1$ はそれぞれ独立に水素原子または置換基を表す。置換基は、有機基の中から選択され、例えばアルキル基、アリール基、炭素原子で連結するヘテロ環基などを挙げるができる。

【0038】本発明では、 $R^1$ 、 $R^1$ 、 $R^1$ の1つが水素原子であり2つが置換基である1級ホスフィン、 $R^1$ 、 $R^1$ 、 $R^1$ の2つが水素原子であり1つが置換基である2級ホスフィン、 $R^1$ 、 $R^1$ 、 $R^1$ のすべてが置換基である3級ホスフィンのいずれも用いることができる。2級ホスフィンおよび3級ホスフィンに存在する複数の置換基は互いに同一であっても異なってもよい。

【0039】本発明では、3級ホスフィンを使用することが好ましい。3級ホスフィンの中でも、炭素数6~42のトリアルキルホスフィンまたはトリアリールホスフィンを用いることが好ましい。より好ましくは炭素数1

くはトリフェニルホスフィンである。

【0040】本発明の製造方法において、原料として用いる式(II)の化合物の製造方法は特に制限されない。例えば、対応するカルボン酸類(塩を含む)およびアミン・アニリン類(塩を含む)を縮合させて合成し、その反応液をそのまま用いてもよい。このとき用いる縮合剤は特に限定されないが、後続のイミドイルハロゲン化の工程で用いる式(III)で表される化合物および式(IV)で表される化合物の組み合わせを、縮合剤としても用いることが可能であり、コストおよび操作性の観点においてより好ましい。

【0041】本発明において、合成した式(I)で表される化合物は、反応液をそのままアミン・アニリン類(塩を形成していてもよい)と反応させることにより、ワンポットでアミジン化合物に導くことが可能である。

【0042】次に式(I)で表される化合物を製造する方法について述べる。試薬として用いられる式(II)および式(IV)で表される化合物の量は適宜選択可能であるが、式(II)で表される化合物に対して式(III)で表される化合物を1.0~100モル程度、式(IV)で表される化合物を1.0~6.0モル程度用いることが好ましく、式(III)で表される化合物を1.0~6.0モル程度、式(IV)で表される化合物を1.0~3.0モル程度用いることがさらに好ましい。

【0043】本発明の製造方法は、通常は有機溶媒を用いて行うが、用いる原料あるいは試薬のうち少なくとも1種が液体である場合には無溶媒で反応させることも可能である。本発明で使用することができる有機溶媒の具体例としては、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N、N-ジメチルアセトアミド(DMAC)、N、N-ジメチルイミダゾリジノン(DMI)、スルホランなどが挙げられる。このうち好ましい溶媒は、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、DMF、DMACであり、特に好ましくはアセトニトリルである。これらの溶媒を適宜組み合わせで混合物として用いてもよい。

【0044】用いる有機溶媒の使用量は特に限定されず適宜選択することができるが、通常は式(II)の化合物に対して有機溶媒を質量比0~100倍程度用いることが適当であり、0~20倍が好ましく、さらに好ましくは3~15倍程度である。

【0045】本発明の製造方法における反応温度および反応時間は特に制限されず、反応種や濃度によって適宜選択できる。本発明の製造方法における好ましい反応温度は0℃~80℃であり、より好ましくは0℃~60℃、特に好ましくは20℃~60℃である。各工程における反応時間は特に限定されないが、各段階で24時間以内が適当であり、好ましくは5分~8時間、さらに好

10

20

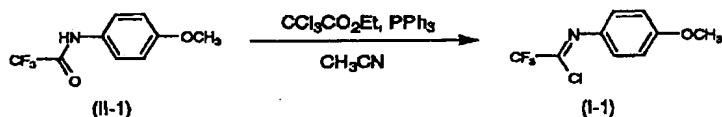
30

40

50

ましくは10分～3時間程度である。

【0046】本発明の製造方法において、原料および試薬の反応系内への添加順序は特に限定されず適宜選択することができるが、原料となる式(II)で表される化合物と式(IV)で表される化合物を含む溶液あるいは懸濁液に、式(III)で表される化合物またはその希釈液を滴下することが好ましい。式(III)で表される化合物を希釈する場合の有機溶媒は特に限定されないが、好ましくはアセトニトリル、ジクロロメタン、トルエン、テトラヒドロフランであり、特に好ましくはアセトニトリルである。



【0049】N-(p-メトキシフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトイミドクロライド(例示化合物I-1)の合成例：N-(p-メトキシフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(II-1) 7.5g(0.034mol)とトリフェニルホスフィン18.0g(0.068mol)をアセトニトリル150mlに加えて50℃に加熱して溶解させた。この溶液に、トリクロロ酢酸エチル15g(0.078mol)のアセトニトリル50ml溶液を50℃で10分かけて滴下し、60℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、減圧蒸留による精製を行い、化合物(I-1) 6.4g(0.026mol, 収率76%)を油状黄色液体として得た。下記に化合物(I-1)のNMRデータを示す。

【0050】<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDC

【0047】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明の特徴をさらに具体的に説明する。以下の実施例に示す材料、使用量、割合、処理内容、処理手段等は、本発明の趣旨を逸脱しない限り適宜変更することができる。従って本発明の範囲は以下に示す具体例により限定的に解釈されるべきものではない。

【0048】＜実施例1＞以下に例示化合物I-1の合成スキームを示し、詳細に説明する。

【化7】

1,) : δ 7.26-7.33 (m, 2H), 6.94-6.98 (m, 2H), 3.85 (s, 3H)

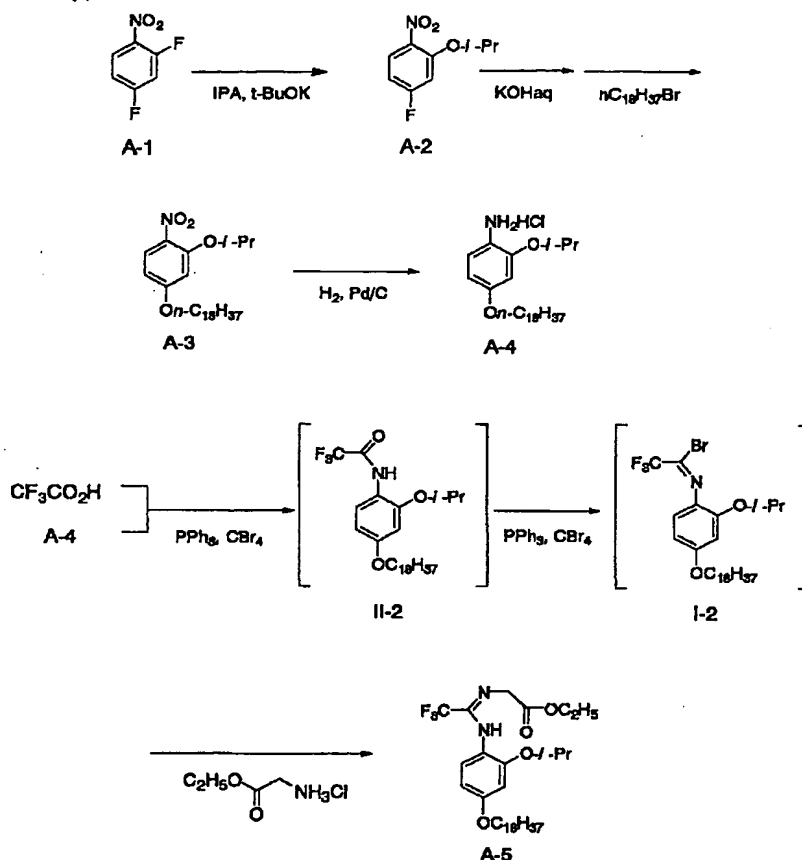
【0051】＜実施例2＞以下に、対応するアニリンおよびカルボン酸から、例示化合物I-2を経由してアミジン化合物(A-5)を合成するスキームを示し、合成例を詳細に説明する。本例はカルボン酸およびアミン・アニリン類から、アミド体およびイミドイルプロマイド体を経て、ワンポットでアミジン化合物を得ることができることを示すものである。このようなワンポット合成が可能になるのは、本発明の工程であるイミドイルハライド化のステップが、高選択的かつ比較的温和な条件で進行することに起因しており、本発明の製造方法の有用性を示すものである。

【0052】

【化8】

17

18



【0053】原料となるアニリン化合物（A-4）の合成：イソプロピルアルコール（IPA）42ml（0.55mol）とトルエン50mlの混合液に、tert-ブトキシカリウム15.3g（0.14mol）を加え、80℃に加熱して溶解させた。この溶液を室温に冷却した後、2,4-ジフルオロニトロベンゼン（A-1）10.0ml（0.091mol）のトルエン100ml溶液に、氷冷しながら20℃以下で添加し、室温で30分間攪拌した。反応液に水を加えて分液し、有機層を希塩酸で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、油状の合成中間体（A-2）17.9g（0.090mol、収率99%）を得た。

【0054】得られた（A-2）の5.0g（0.025mol）をジメチルスルホキシド（DMSO）10mlに溶解し、8mol/Lの硫酸化カリウム水溶液9.4ml（0.075mol）を加えて70℃で2時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、3.3mol/Lの塩酸22.5mlを加えて分液し、水層を除去した。有機層を反応容器に移し、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）5ml、炭酸カリウム5.2g（0.038mol）、プロモオクタデカン9.2g（0.028mol）を加えて70℃で2時間攪拌した。反応液に水15mlを加えて分液後、有機層を氷冷して析出した固体を濾取、IPAさらにアセトニトリルで洗浄した後、室温にて乾燥し、中間体（A-3）9.9g（0.022

mol、収率88%）を褐色固体として得た。

【0055】得られた（A-3）10.0g（0.022mol）と5% Pd/C1.0gをエタノール100mlに加え、水素圧15.8kg/cm<sup>2</sup>の下、50℃で3時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液に12mol/Lの塩酸3mlを加えた後全量を約100mlになるまで減圧濃縮、アセトニトリル50mlを加えて氷冷し生じた結晶を濾過、乾燥し、アニリン体（A-4）39.0g（0.020mol、収率89%）を白色固体として得た。下記に化合物（A-4）の<sup>1</sup>H NMRデータを示す。

【0056】<sup>1</sup>H NMR（300MHz、CDCl<sub>3</sub>）：δ 7.6（d, J=8.7Hz, 1H）, 6.5（d, J=2.3Hz, 1H）, 6.4（dd, J=8.7, J=2.3Hz, 1H）, 4.6（m, 1H）, 3.9（t, J=6.6Hz, 2H）, 1.7（m, 2H）, 1.2-1.5（m, 36H）, 0.9（t, J=6.4Hz, 3H）

【0057】アミジン化合物（A-5）の合成：上記で得られた化合物（A-4）22.8g（50.0mmol）と、トリフルオロ酢酸5.70g（50.0mmol）をアセトニトリル140mlに加え、攪拌しながら5℃に冷却した。この懸濁液にトリエチルアミン14.6ml（0.105mol）を反応液を10℃以下に保って滴下後、トリフェニルホスフィン59.0g（0.

225mmol)を加えて35℃に加熱した。反応液に四臭化炭素17.4g(0.052mol)のアセトニトリル40ml溶液を、内温45℃以下で滴下し、50℃に加熱後、さらに四臭化炭素17.4g(0.052mol)のアセトニトリル40ml溶液を滴下し、50℃で1時間攪拌した。反応液を35℃に冷却後、グリシンエチルエステル塩酸塩14.0g(0.100mol)とトリエチルアミン28ml(0.20mol)を加えて60℃で1時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、水110mlを加えて0℃で60分攪拌、生じた固体を濾過し、氷水およびアセトニトリルで洗浄後、室温にて乾燥し、目的とするアミジン(A-5)を25.2g(41.9mmol, 収率84%)微褐色固体として得た。下記に化合物(A-5)の<sup>1</sup>H NMRデータを示す。

【0058】<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.2-6.8(m, 3H), 4.4(m, 1H), 3.6-4.2(m, 7H), 1.7(カブリH), 1.0-1.5(m, 36H), 0.8(t, J=6.5Hz, 3H)

【0059】

【発明の効果】本発明によればイミドイルハライド類を、対応するアミド類から、毒性と環境有害性のある四塩化炭素を用いずに効率よく製造することができる。特に電子求引性基を有するイミドイルハライド類を得る方法として有用性が高く、その中でもトリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、カルバモイル基を有するイミドイルハライド類の製造法として極めて有効である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターコード(参考)
C 07 C 319/20		C 07 C 319/20	
323/33		323/33	
C 07 D 209/08		C 07 D 209/08	
265/36		265/36	
G 03 C 1/498	5 0 2	G 03 C 1/498	5 0 2
// C 07 B 61/00	3 0 0	C 07 B 61/00	3 0 0

F ターム(参考) 2H123 AB00 AB03 AB23 AB28 BB00  
BB02 BB31 CB00 CB03  
4C056 AA02 AB01 AC03 AD03 AE03  
AF05 EA01 EB02 EC01 ED06  
4C204 AB01 BB04 CB03 DB01 EB01  
FB03 FB20 GB01 GB32  
4H006 AA02 AC59 BA53 TA02 TA04  
4H039 CA99

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**